

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

THÈSE

N°

454

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Robert WENDLANDT

Né le 17 Avril 1913 à Villedieu (Manche)

Contribution à l'étude des Accidents Cutanés du Novarsenobenzol

Résultats des recherches expérimentales
et des explorations cutanées chez l'homme et les animaux.

Président : M. le Professeur TANON

LIBRAIRIE MARCEL VIGNE
11 et 13, Rue de l'École de Médecine
PARIS

1940



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Robert WENDLANDT

Né le 17 Avril 1913 à Villedieu (Manche)

Contribution à l'étude des Accidents Cutanés du Novarsenobenzol

Résultats des recherches expérimentales
et des explorations cutanées chez l'homme et les animaux.

Président : M. le Professeur TANON

LIBRAIRIE MARCEL VIGNÉ
11 et 13, Rue de l'École de Médecine
PARIS

1940

LE DOYEN TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	COLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie Médicale.	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINI
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	{ LOEPER.
	{ CARNOT.
	{ CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	{ CUNEO.
	{ GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	{ COUVELAIRE.
	{ JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMATRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique d'Assistance Médicoo-Sociale	Clovis VINCENT.
	N...
	HAZARD
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	{ MULON.
	{ OLIVIER.
	{ SANNIE.
	{ VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BENARD (Henri) .. Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 J. BEZANÇON Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physiologie.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 DE GENNES Pathologie médicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino laryngologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) ... Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mlle J. LEVY Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI ... Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOULONGUET Pathologie chirurgicale
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS... Pathologie chirurgicale
 PIEDELIEVRE Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHT Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT . Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.

HEITZ-BOYER ... Pathologie chirurgicale
 LARDENNOIS ... Pathologie chirurgicale
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 LE LORIER Obstétrique.
 SCHWARTZ Pathologie chirurgicale
 VANDESCAL Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ...	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ	
BRULE		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VALLE- RY - RADOT			
JEZARY			
	MM.		
	ECALLE	Clinique obstétricale.	
	METZGER		

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Educational physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

En témoignage de toute ma reconnaissance et de mon amour filial.

A MA SŒUR

A MA FIANCÉE

Gage de ma profonde affection.

A TOUS LES MIENS

ET A TOUS MES AMIS

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur TANON

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine
de Paris

Directeur de l'Institut d'Hygiène
Membre de l'Académie de Médecine
Conseiller technique et sanitaire
au Ministère de la Santé Publique
Inspecteur Général
des Services Techniques d'Hygiène
à la Préfecture de Police
Officier de la Légion d'Honneur

*Pour le grand honneur qu'il m'a fait
d'accepter la présidence de cette thèse.*

A MON COUSIN

Monsieur le Professeur LAMACHE

Professeur à l'Ecole de Médecine de Rennes

*dont les conseils et la haute conscience
professionnelle sont pour moi des
exemples dont je voudrais me montrer
digne.*

A MES MAITRES D'INTERNAT
DANS LES HOPITAUX DE CAEN

Monsieur le Docteur GUIBE
Monsieur le Docteur VIGOT
Monsieur le Docteur LE CORNU
Monsieur le Docteur DESBOUIS

A MES MAITRES D'INTERNAT
HOPITAL DE NANTERRE

Monsieur le Docteur R. FRANÇAIS
Monsieur le Docteur MICHAUX
Monsieur le Docteur BOUROLLEC

INTRODUCTION

Les accidents du novar sont d'un puissant intérêt. Ce sont, en effet, des réactions d'une fréquence extraordinaire. Il s'en publie, chaque année, des centaines d'observations. Les divers types de dermatoses observées à la suite des traitements arsenicaux correspondent, par ailleurs, à des mécanismes pathogéniques essentiellement différents et indiquent, selon le cas, la continuation ou la suppression du traitement. Enfin, ces accidents sont parfaitement accessibles à l'observation clinique, leur évolution peut être suivie au jour le jour, on peut en tenter une étude expérimentale. Aussi, les réactions cutanées du novar peuvent-elles servir de base à l'étude des accidents de l'arsénothérapie et de la chimiothérapie en général. Il est, en effet, dans quelques cas, possible de conclure à la signification d'une complication viscérale par la seule association de celle-ci avec une manifestation cutanée d'interprétation plus facile.

Il est impossible de faire une étude complète des accidents cutanés de l'arsénothérapie et d'en rappeler la bibliographie détaillée. Dans cette étude, nous ne ferons que résumer schématiquement les aspects cliniques des différentes dermatoses arsenicales, nous en discuterons les principaux problèmes pathogéniques. Par contre, nous étudierons avec quelques détails, les résultats de l'expérimentation qui a pu être faite chez l'homme et chez les animaux. La plupart des données bibliographiques se rapporteront aussi à ces notions qui, nous le verrons, pour intéressantes qu'elles soient, sont loin d'avoir résolu les problèmes des accidents cutanés du novar.

I. — FORMES CLINIQUES DES ACCIDENTS CUTANÉS AU COURS DES TRAITEMENTS ARSENICAUX

On peut classer, d'une manière schématique, les accidents cutanés de l'arsénothérapie en prenant, comme point de départ, la date à laquelle surviennent ces accidents. Ainsi, on arrivera à distinguer trois ordres de manifestations cutanées de l'arsénothérapie :

- accidents immédiats, apparaissant aussitôt après l'injection de novar ou la suivant de très près ;
- accidents secondaires, apparaissant à une date privilégiée, vers le 9^e jour ;

— accidents tardifs, apparaissant à la fin d'une longue cure arsenicale ou après la terminaison de celle-ci.

A. — *Les accidents immédiats.*

Parmi les accidents immédiats, certains méritent à peine de figurer dans cet exposé : ce sont les manifestations cliniques de la crise nitritoïde. Étudiée dès 1911 par Ravaut et Weissenbach, puis bien décrite par Milian, la crise nitritoïde est, en effet, avant tout un accident nerveux, une brusque paralysie des vaso-moteurs d'une région du corps. Les phénomènes cutanés ne sont qu'une traduction de cette paralysie vaso-motrice qui se caractérise par la rougeur du visage, la tuméfaction, la sensation désagréable de battement, la disparition rapide sous l'influence d'une injection d'adrénaline.

L'extrémité céphalique n'est d'ailleurs pas la seule qui puisse être le siège de cette crise nitritoïde. D'autres territoires peuvent présenter les mêmes troubles et sans parler des localisations viscérales, on peut rencontrer un équivalent de la crise nitritoïde au niveau d'un membre supérieur par exemple. Ces faits ont été bien étudiés par M. Milian, dans la thèse de son élève David.

D'autres manifestations, plus nettement cutanées, peuvent avoir la même signification. C'est ainsi que,

dans une observation de MM. Sézary et Mauric, on vit apparaître, après chaque piqûre de novar, des phénomènes œdémato-érythémateux, circonscrits, récidivant après chaque nouvelle injection. On peut rapprocher de cette observation, les cas, relativement rares, d'urticaire déclanchée par les arsénobenzènes qui apparaissent peu de temps après l'injection de ces produits.

Depuis la crise nitritoïde typique où le système nerveux autonome joue le rôle essentiel, évident, et où les signes cutanés ne sont que la traduction de son trouble jusqu'à l'urticaire arsénobenzolique où c'est la sensibilisation cutanée de l'organisme qui apparaît en premier lieu, alors que la participation du système sympathique demande à être minutieusement observée, on trouve donc toute une série de cas intermédiaires qui forment une entité, moins par leurs aspects cliniques que par leurs caractères évolutifs.

Dans tous les cas, les accidents apparaissent très tôt après l'injection, quelquefois avant que celle-ci ait pris fin; ils évoluent rapidement et disparaissent en peu de temps : ils ont une tendance manifeste à récidiver à l'occasion des injections ultérieures; ils ne contre-indiquent pas la continuation du traitement, mais exigent une grande prudence dans sa conduite : petites doses, grande lenteur d'injection, adrénaline à titre préventif.

B. — Les accidents secondaires.

Ces accidents diffèrent entièrement de ceux que nous venons de décrire. Ils n'apparaissent jamais très vite après la piqûre, mais nécessitent, au contraire, une certaine durée d'incubation. Qu'on ait fait une, deux ou trois injections de novar, c'est presque toujours à une date fixe, vers le 9^e jour après la première piqûre, que ces accidents apparaissent. Toutefois, cette date d'éclosion est un peu rapprochée lorsque les doses injectées ont été importantes et lorsque les piqûres ont été faites quotidiennement, comme certains auteurs le font dans l'arsénothérapie antisyphilitique.

L'aspect de ces accidents cutanés est très particulier. Précédés ou accompagnés quelquefois, mais non toujours d'un mouvement fébrile d'une angine peu douloureuse, ces accidents revêtent en tous points l'allure d'une fièvre éruptive : il s'agit, tantôt d'une éruption morbilliforme, maculeuse, qui ne débute pourtant pas dans la région mastoïdienne, ne s'accompagne pas de catarrhe oculaire ni de signe de Köplick; c'est, dans d'autres cas, une éruption scarlatiniforme en larges plaques, très congestive, mais sans prédominance très nette dans les plis articulaires; ailleurs, c'est une éruption mixte, morbilliforme par places, scarlatiniforme dans d'autres régions du corps.

Une mention spéciale doit être faite des éruptions purpuriques. L'un des syndromes éruptifs, plus haut signalés, peut être congestif et se compliquer de véritables pétéchies. Mais le vrai purpura est plus souvent en rapport avec une complication hémato-poïétique, agranulocytose, par exemple, d'un tout autre pronostic.

Enfin, on voit quelquefois, survenir une éruption lichénoïde, du type lichen plan; cette éruption ne se distingue du lichen plan spontané que par la plus grande rapidité de son évolution.

Ce qui caractérise, en effet, les érythèmes du 9^e jour, c'est leur évolution cyclique, à la manière d'une véritable maladie infectieuse. Le rash débutant généralement à la tête, envahit, en un à deux jours, le tronc, puis les membres. Il disparaît ensuite sans laisser aucune trace.

Le traitement antisiphilitique peut d'ailleurs être poursuivi sans coup férir au moyen des médicaments arsénobenzoliques. On voit quelquefois, à l'occasion des piqûres ultérieures, une nouvelle éruption plus atténuée que la première. Mais ces réactions vont en s'estompant et les malades supportent, en règle très générale, le traitement arsenical.

Notons toutefois que les éruptions lichénoïdes n'ont pas toujours cette évolution rapidement réso-

lutive. Constituée par une infiltration sous-épidermique, les papules de lichen mettent un certain temps à disparaître, mais la disparition n'en est pas moins totale et sans séquelles.

C. — *Les accidents tardifs.*

Un troisième et important groupe d'accidents est représenté par les accidents tardifs.

A la fin d'une cure arsenicale, souvent après cette cure, et même chez les malades qui ont supporté sans incidents une ou plusieurs séries médicamenteuses arsenicales, précédées d'un prurit violent, durable, véritable symptôme d'alarme, apparaît une érythrodermie-érythémato-vésiculaire. C'est un véritable eczéma généralisé, vite envahissant, étendu à toute la surface du corps, partout marqué par la formation de rougeur, de vésicules suintantes, d'œdème. Bientôt, la superficie cutanée entière est suintante, œdématée, gonflée. Elle est le siège d'un prurit atroce, intolérable, permanent, empêchant tout sommeil. Tous les soins de ces malades sont difficiles, la peau finit souvent par s'infecter, et ces infections peuvent être mortelles. L'état général s'altère rapidement, du fait de l'insomnie, de la dénutrition, de l'infection surajoutée, du fait de complications viscérales (néphrite, hépatite, polyné-

vrite). Dans les cas plus favorables, l'affection évolue sur un mode subaiguë, pendant plusieurs semaines, les signes restent stationnaires, puis s'atténuent lentement pour disparaître en six semaines ou deux mois. Mais des séquelles peuvent se voir, surtout à la suite d'érythrodermie traînante : kératoses palmo-plantaires, épaissement des ongles, sensibilité exagérée de la peau au soleil, à la chaleur, aux irritations banales; souvent, aussi, on assiste à des rechutes, sans qu'aucune nouvelle injection médicamenteuse ait été faite.

Chez ces malades, les explorations cutanées faites en vue de déceler une sensibilisation au novarsénobenzol sont constamment et définitivement positives. La sensibilisation est, en effet, très durable dans ces cas et sous aucun prétexte on ne doit entreprendre chez ces malades un traitement arsenical de quelque ordre qu'il soit : même une cure d'arsenic par voie bucale à l'aide de la liqueur de Boudin peut déclencher, dans ces circonstances, une érythrodermie grave.

Un accident moins grave, mais analogue à l'érythrodermie arsenicale surtout par sa date d'apparition et sa ténacité, est représenté par l'érythème fixe arsenical. C'est un accident local, circonscrit, et nettement limité, prurigineux, fait d'une rougeur cutanée avec pigmentation très spéciale. Il peut

persister longtemps, mais ne présente aucune gravité. Cependant, sa persistance, le prurit qu'il entraîne, peuvent nécessiter l'arrêt définitif du traitement arsenical.

II. — THÉORIES PATHOGÉNIQUES

L'étude clinique succincte des accidents cutanés de l'arsénothérapie nous a montré que les manifestations précoces, médiatees et tardives diffèrent entre elles, tant par leur aspect symptomatique que par leur évolution et les sanctions thérapeutiques ultérieures. Des cadres aussi distincts, d'une manière si tranchée, doivent avoir à n'en pas douter une signification différente, selon le cas. De nombreuses théories ont été émises à propos de chacun d'eux. L'accord est loin encore d'être fait, mais il importe néanmoins de discuter brièvement le bien-fondé de ces théories dont découlent des indications prophylactiques et thérapeutiques.

Dans le cadre des *accidents immédiats*, on a surtout en vue la crise nitritoïde ou ses équivalents. La pathogénie de cette complication a été étudiée par M. Milian. Pour cet auteur, la paralysie vaso-motrice d'un territoire sympathique traduit l'action toxique directe du produit arsenical sur le système nerveux

autonome. Cette paralysie toxique est favorisée ou rendue possible par une insuffisance surrénale surajoutée et qui rend compte de l'asthénie fréquemment observée chez ces sujets. La conclusion thérapeutique est donc logiquement l'injection, immédiate d'adrénaline, dans le torrent circulatoire, si l'on peut, ou, beaucoup plus souvent, par voie intramusculaire.

Si l'action thérapeutique souveraine de l'adrénaline est actuellement unanimement admise, la théorie de M. Milian n'en est pas moins discutée. On sait que l'adrénaline a une action évidente sur les symptômes angio-neurotiques, mais n'empêche pas toujours l'évolution concomitante de signes de choc médicamenteux plus ou moins manifeste. C'est sur le compte d'un choc colloïdoclassique arsenical qu'on a tendance actuellement à mettre le déclenchement de la crise nitritoïde. Ce point est en accord avec l'observation selon laquelle chez des sujets atteints de crise nitritoïde on peut faire supporter ultérieurement des doses plus fortes de médicament, à condition de l'injecter avec une extrême lenteur, ce qui évite le choc colloïdoclassique. Cette constatation est évidemment incompatible avec la théorie toxique de la crise nitritoïde. En résumé, les injections lentes sont le meilleur moyen prophylactique de la crise nitritoïde. L'adrénaline, son meilleur moyen thérapeutique.

La pathogénie des *accidents du 9^e jour* a également été étudiée par M. Milian. Pour cet auteur, les accidents cutanés, rashes morbilliformes ou scarlatiniformes, sont autant de rougeoles, scarlatines... apparues à l'occasion du traitement. En tous les cas, il s'agit d'érythèmes infectieux dont les agents vivant à l'état latent dans l'organisme ont été réactivés par la chimiothérapie. C'est là le point de départ de sa belle doctrine du biotropisme. M. Milian invoque en faveur de sa théorie l'évolution fébrile des accidents, l'angine concomitante souvent observée, l'existence d'une incubation, l'évolution cyclique, la guérison habituelle et la possibilité d'une reprise du traitement, enfin, l'analogie avec l'apparition fréquente au cours de l'arsénothérapie d'infections authentiques, comme l'herpès ou le zona. Si la doctrine du biotropisme est actuellement partout admise, la signification des accidents cutanés secondaires est plus discutée. En effet, les accidents infectieux véritables (herpès) n'ont pas d'incubation fixe de 9 jours, dont l'uniformité surprendrait si les accidents de cette date étaient véritablement des rougeoles ou des scarlatines. Par ailleurs, l'absence de phénomènes immunologiques, l'absence de complication spécifique plaident également contre l'interprétation d'un érythème biotrope indirect pour les accidents cutanés du 9^e jour. On ne sait pas

encore qu'elle en est la signification exacte. De plus en plus s'oriente dans le sens d'une réaction individuelle à type vaso-moteur où le rash serait en rapport avec une réaction brutale et transitoire du système neuro-végétatif. Mais cette théorie n'est pas définitivement prouvée. Il reste que la doctrine du biotropisme permet d'expliquer d'une part les dermatoses infectieuses apparaissant au cours du traitement (herpès, zona, réactivation de certaines pyococcies), d'autre part l'existence d'une réaction d'Herxheimer, biotropisme direct, qui consiste en la réactivation des lésions cutanées syphilitiques, chancre ou accidents syphilitiques secondaires qui, avant de s'effacer, deviennent plus volumineux.

La prophylaxie des accidents secondaires de l'arsénothérapie, de signification non encore définitivement précisée, est actuellement inconnue.

Ce sont les *accidents tardifs* du type de l'érythrodermie qui sont le mieux connus. Ici, le rôle de la sensibilisation cutanée, intense, prolongée, souvent définitive est indiscutable. Les études de MM. Milian et Garnier ont démontré ce fait d'une manière indiscutable. On peut mettre cette sensibilité en évidence au moyen des tests cutanés qui sont toujours positifs. Qu'il s'agisse, comme le veut M. Milian, d'une intoxication véritable où le système neuro-végétatif joue un rôle important, qu'il y ait inter-

vention d'une avitaminose C, comme le veut Daïnow, qu'il y ait une hypersensibilité véritable analogue à l'anaphylaxie ou à l'allergie, comme le pensent la plupart des auteurs, les conséquences pratiques sont les mêmes : à aucun prix et sous aucun prétexte il ne faudra plus jamais faire un traitement arsenical chez ces malades. Par contre, il n'est pas possible dans l'état actuel de nos connaissances, de prévenir l'apparition de ces accidents.

III. — RECHERCHES EXPÉRIMENTALES.

EXPLORATIONS CUTANÉES

CHEZ L'HOMME ET CHEZ L'ANIMAL

Les réactions cutanées du novar n'apparaissent que chez un petit nombre de malades traités par ce médicament. Ce seul fait a suffi pour que l'on mît les accidents cutanés de l'arsénothérapie dans le cadre de l'idiosyncrasie, cadre, en réalité très imprécis. Les notions nouvelles que l'étude de l'anaphylaxie expérimentale a dégagées semblaient pouvoir s'appliquer au domaine de l'idiosyncrasie. L'étude de l'anaphylaxie au moyen de l'exploration cutanée appliquée aux diverses toxidermes, aux eczémas, aux dermatites professionnelles, a créé une véritable discipline de l'étude expérimentale de la peau

et a conduit à d'importantes constatations que nous allons résumer.

Déjà, en 1912, sur le conseil d'Ehrlich, Zieler a entrepris l'étude de l'action de l'arsénobenzène sur la peau. Le produit fortement dilué (0,0001 de vieux salvarsan et 0,0015 de néosalvarsan dans 0,1 cm³ d'eau) manifestait encore une action toxique primaire. Mais des études systématiques n'ont été faites que plus récemment. Elles ont porté sur l'homme et les animaux et ont été effectuées par l'injection de 0,1 cm³ d'une solution de néosalvarsan à 0,15 % ou d'une solution de myosalvarsan à 1 %. Les produits ont été injectés dans l'épaisseur de la peau. Dans d'autres expériences, on a déposé sur la peau scarifiée, une goutte de myosalvarsan (Nathan et Munk) ou de néosalvarsan (Ebert) à 25,5 % en solution glycérinée.

Les résultats chez l'homme

Après la première injection de myosalvarsan ainsi effectuée, la réaction immédiate est faite au plus d'une manifestation urticarienne dont la durée ne dépasse pas deux heures. Il n'y a ni rougeur, ni infiltration, ni nécrose; le myosalvarsan n'a donc pas d'action toxique sur la peau (Nathan et Munk). Chez des malades idiosyncrasiques (5 sur 130) est

apparu, 4 heures après l'injection, un infiltrat rouge, œdémateux, entouré d'une large aréole, dont l'acmé de l'évolution était atteinte en 24-28 heures et dont la durée était de 2-5 jours. Pendant 7-10 jours une plus ou moins forte irritation était encore visible.

Chez les sujets explorés à l'aide du néosalvarsan, on a vu une réaction traumatique, à peine visible encore au bout de 2 jours, mais aussi, quoique rarement, des taches inflammatoires et infiltrats de la dimension d'une lentille ou d'un petit pois, atteignant leur acmé le lendemain de l'injection et pouvant persister quelques jours (Frei). Ces manifestations n'étaient jamais aussi intenses que celles plus intéressantes, que nous allons décrire maintenant.

Chez certains sujets (7 sur 72 pour le myosalvarsan d'après Nathan et Munk, 8 sur 66 pour le novar d'après Frei), après une incubation de 7 à 11 jours et alors que la réaction primaire de l'endroit d'injection était éteinte depuis longtemps, est apparue une lésion inflammatoire qu'on a désignée sous le nom de « reviviscence allergique locale ». Il s'agit d'un infiltrat profond, plus rarement superficiel, de la dimension d'un petit pois à une noix, quelquefois entouré d'une aréole rouge, constamment très prurigineux. Le maximum de la lésion du novar apparaît le 2-3^e jour, sa durée est longue, pendant des mois un infiltrat brunâtre est encore visible. Le myosal-

varsan donne une réaction encore plus importante quant à l'infiltrat, à l'œdème, et le halo inflammatoire (par scarification, la réaction dure 4 à 5 jours) et cette lésion ne disparaît qu'au bout de 1 semaine au plus.

Chose importante, chez les malades qui ont présenté le phénomène de la reviviscence, et chez eux seulement (à quelques rares exceptions près) une nouvelle injection cutanée à un point quelconque de la peau donne lieu aux phénomènes suivants : *a)* à l'endroit de la nouvelle injection il se développe une réaction entièrement analogue à celle de la reviviscence, mais avec cette différence qu'elle est beaucoup plus précoce et atteint son acmé en 24-48 heures après l'injection. Elle peut être produite avec une dose beaucoup plus faible que la première réaction. Une réaction papulo-vésiculeuse peut même se produire par l'application du salvarsan sur la peau intacte; *b)* le siège de l'injection antérieure s'enflamme souvent à nouveau. Ce phénomène s'observe également si la deuxième injection est faite par voie veineuse; *c)* à partir de la deuxième ou de la première piqûre, il peut se produire une réaction morbilliforme généralisée.

Les injections suivantes produisent le même effet. Des injections faites quotidiennement donnent plus souvent lieu à la sensibilisation, mais la réaction

est moins forte. La sensibilisation plus accentuée se traduit par une réaction plus fugace, plus rapide, plus précoce, de type souvent urticarien.

On peut assimiler à ces phénomènes de reviviscence les réactions inflammatoires locales survenant quelques jours après les injections intramusculaires ou sous-cutanées. Les injections paraveineuses peuvent constituer des foyers de sensibilisation dans les érythèmes arsenicaux. Ces érythèmes se voient souvent après ces injections paraveineuses (17 fois sur 22 d'après Lehmann, 3 fois sur 8 d'après Schoch) qui peuvent être aussi le point de départ d'une réaction généralisée (Mayer).

Les résultats chez l'animal

Les expériences ont été faites sur le cobaye et le lapin avec les mêmes doses qui ont été employées chez l'homme. C'est dire que pour ces animaux l'irritation a été plus considérable que pour l'homme. Les réactions observées étaient plus nombreuses.

Les animaux ainsi traités ont présenté quelquefois le phénomène de la reviviscence spontanée, apparue vers le 5-6^e jour, chez l'albinos du 6 au 8^e jour, sous la forme d'un infiltrat de la dimension d'une pièce de 50 centimes, entouré d'un halo rouge. Chez les animaux, et chez eux seulement, une réinjection

dans la peau du ventre, du côté opposé, a déterminé, au point même de la réinoculation une réaction inflammatoire précoce, apparue au bout de 30 heures. Il y a donc là, comme chez l'homme, un raccourcissement du temps d'incubation. La sensibilisation des animaux réussit plus ou moins souvent, selon les séries.

La deuxième injection cutanée a été faite au 8^e jour,, à un moment où le phénomène de reviviscence était encore nettement visible. L'introduction intracardiaque de doses importantes de salvarsan ($1/5-1/3$ de la dose mortelle) 9 jours après la première inoculation donne lieu à une reviviscence des points injectés. On peut voir, par ailleurs, des modifications cutanées du corps entier (même aux régions non rasées, mais non aux régions glabres) qui s'apparentent aux phénomènes de l'érythème arsénobenzolique (Frei, Sulzberger).

Il est important de remarquer que chez des animaux ainsi fortement sensibilisés, il était impossible de déterminer un choc anaphylactique véritable par injection intracardiaque d'arsénobenzol, même 2 à 3 semaines après l'injection première. Par contre, une nouvelle inoculation intracutanée faite 3 à 4 semaines après la première, détermine une forte réaction locale, souvent nécrotique, dans 50-100 % des cas.

Il était impossible de sensibiliser la peau par injection intramusculaire ou intrapéritoniale d'arsénobenzol. Il est facile d'empêcher la sensibilisation par injection intracardiaque du produit, 24 heures après la première inoculation. Cette mesure est inefficace, si l'injection intracardiaque est faite 14 jours après l'injection intradermique.

De tels résultats ont conduit certains auteurs à conclure à la réalité de la sensibilisation cutanée aux arsénobenzols et à considérer les réactions arsenicales de la peau comme de nature allergique. Il est important de comparer, à ce sujet, les résultats ci-dessus rapportés avec ceux que fournit l'exploration cutanée faite avec des sérums d'animaux différents, étant entendu que la réaction sérique est considérée comme le type d'une réaction antigène-anticorps.

La réaction allergique locale de reviviscence de l'arsénobenzol a été homologuée à cause de sa durée d'incubation comparable à la maladie du sérum. Cependant, le phénomène de la réaction sérique apparaît au bout d'un temps qui varie dans des limites très étroite. Surtout, que la réaction cutanée ait ou non lieu, l'injection intradermique de sérum développe dans la totalité des cas, pour une dose de sérum suffisante, une sensibilité spécifique. L'arsénobenzol, par contre, donne une sensibilisation in-

constante, peu spécifique (les sujets peuvent réagir au cacodylate de soude, à l'ursol). Chez les fébricitants, on peut voir des réactions cutanées aspécifiques de l'arsénobenzol. Au surplus, seuls, les sujets qui ont présenté le phénomène de la reviviscence locale témoignent d'une hypersensibilité réelle. Ce phénomène peut apparaître au bout d'un temps très variable. Il ne produit qu'après injection intradermique, tandis qu'on peut sensibiliser au sérum par n'importe quelle voie. Des reviviscences spontanées peuvent s'observer pendant longtemps (jusqu'à 15 jours) après l'injection cutanée d'arsénobenzol.

Le traitement sensibilisateur plus prolongé, obtenu par exemple par des injections intraveineuses quotidiennes d'arsénobenzol, donne lieu à des réactions cutanées moins fortes lors d'une réinjection intradermique. C'est tout autre chose qu'on observe dans la sensibilisation au sérum : après sensibilisation prolongée les réactions cutanées d'épreuve sont très fortement positives et peuvent même aller jusqu'à la nécrose.

Il y a donc, en somme, peu de ressemblance et beaucoup de différence entre les caractères des réactions cutanées au novar et celles dues au sérum.

Ces différences deviennent encore plus manifestes, lorsqu'on compare les caractères cliniques des réactions dues au novarsénobenzol avec ceux des

réactions sériques. Les premières ont été décrites en détails plus haut; les réactions dues au sérum, qui varient dans leur intensité, mais non quant à leurs traits essentiels, peuvent être ainsi décrites (selon Biberstein et Oeschinsky): « La rougeur claire de l'infiltrat urticarien devient brun-rougeâtre, et est surtout marquée à la périphérie. Pendant que le centre pâlit, la périphérie poursuit pendant 3 à 5 jours son évolution en passant par les couleurs bleu-vert, vert-jaunâtre; l'infiltrat disparaît. On peut quelquefois trouver de petites hémorragies punctiformes dans la zone périphérique colorée d'une manière diffuse. » On peut donc aisément voir que les deux réactions sont assez dissemblables. Après une injection intradermique de sérum on peut, de par les seuls caractères de la réaction, reconnaître le tableau du processus immunobiologique: disparition des manifestations inflammatoires au centre, puis à la périphérie, où la réaction était la plus forte (hémorragies). Par contre pour les réactions arsénobenzoliques, il en va tout autrement; répression progressive des phénomènes inflammatoires de la périphérie vers le centre et régression très tardive, très lente des lésions centrales, reconnaissables encore après des semaines; le centre de la réaction était donc le siège de la plus forte injure (toxique ou irritative) du produit. C'est là la plus grande et la plus frap-

pante différence entre les deux processeus, qui dénote non seulement une dissemblance de degré dans la réaction, mais probablement une différence de nature des deux processus. Celui de la réaction arsénobenzolique se rapproche davantage de la réaction tuberculinique qui, elle aussi, produit des lésions nécrotiques au centre des lésions plus légères et plus fugaces à la périphérie. Mais, chez des sujets vierges de tuberculose, la tuberculine ne provoque aucune réaction, elle ne sensibilise pas, elle réagit comme toxique ou « irritant » que chez les sujets allergiques.

Comment peut-on expliquer le phénomène de la reviviscence après l'injection de novarsénobenzol? D'autres explications que celles de l'allergie cutanée ont été proposées. Pour certains auteurs, il est indispensable d'insister sur l'action toxique « primaire » des arsénobenzènes pour la peau, action démontrée depuis fort longtemps. On peut, dès lors, supposer que, lors de la décomposition du produit dans l'organisme, il se forme des substances intermédiaires encore plus toxiques. Le transfert des arsénobenzènes introduits par voie autre que par la voie veineuse est très lente. L'arsenic injecté par voie sous-cutanée, où la réception se fait incomparablement plus vite que par voie intradermique, se retrouve à l'endroit injecté pendant très longtemps :

134 jours après l'injection, on trouve encore la 20^e partie de la dose totale injectée. Pendant quelques jours et même quelques semaines après l'injection intradermique, on trouvera donc encore au lieu de l'inoculation, une grosse partie de la substance ainsi introduite et qui pourra se modifier fortement. Les nosénobenzènes, très instables, donnent lieu à la formation de produits de désintégration. On peut donc croire que le phénomène de la reviviscence, même pour le myosalvarsan, primitivement anodin, peut être dû à une action toxique de produits de désintégration. Cette hypothèse peut expliquer le fait que de très fortes dilutions du produit ne déterminent jamais de nécroses. Il y aurait donc un certain parallélisme entre la dose de la substance nocive et le trouble produit.

D'autre part, on peut soutenir que la lente et progressive désintégration des arsénobenzènes qui se fait par échelons successifs, est responsable du phénomène de reviviscence qui peut se produire à plusieurs reprises sans aucune injections nouvelles et longtemps après l'extinction des phénomènes aigus. Ces faits ne s'observent jamais au cours des injections de sérum.

Ainsi pourrait aussi s'expliquer le fait qu'à l'endroit de l'injection de salvarsan on peut trouver pendant des semaines et des mois de petits infiltrats

ce qui est inconcevable pour les réactions sériques si fugaces. Les lésions dus aux arsénobenzènes sont encore plus rebelles qu'on le croit, si l'on s'en tient aux modifications tissulaires, visibles à l'examen histologique. On a trouvé des modifications des tissus injectés, 14 jours, 7 ou 15 semaines, et même 8 mois auparavant. Une réaction à peine visible cliniquement, faite sur une scarification à l'aide d'une goutte d'une solution de novar à 15 %, a donné des lésions histologiques manifestes au bout de 8 mois. Rien de tel pour les réactions sériques.

Il y a donc des arguments qui permettent de penser que le phénomène de reviviscence est dû à une action irritative des arsénobenzènes ou de leurs produits de désintégration.

C'est pour cette raison que la transmission passive de la sensibilité à un autre individu ou à l'animal n'a jamais été indiscutablement réussie. C'est aussi pour cela qu'il n'a jamais été possible de provoquer un choc chez un animal sensibilisé et que l'épreuve de Dale a toujours été négative chez des cobayes fortement sensibilisés (Mayer). Des essais de transmission passive selon la méthode de Prausnitz-Kustner ou de Urbach-Königstein ont échoué. Seuls de très rares cas contrôlés sévèrement relatent la possibilité d'une telle transmission (Ensbrunner, Riehl). Mais même dans ces cas les différences

entre la réaction cutanée obtenue par l'application du salvarsan et celle due au seul sérum témoin, ne sont pas très grandes et n'emportent pas la conviction. Les coïncidences peuvent jouer un rôle trop considérable dans les expériences portant sur des produits d'une toxicité indiscutable et dont les réactions cutanées sont très variables, d'autant plus qu'il ne s'agit que de recherches assez complexes et d'injections de doses infimes de produits ($1/20-1/33 \text{ cm}^3$).

On a effectué des épreuves cutanées et transépidermiques (pommade) (application percutanée d'une solution) dans de très nombreux cas, dans des buts pratiques. On espérait déceler une sensibilité anormale avant toute injection thérapeutique pour éviter aussi les réactions nuisibles. Dans d'autres cas, on cherchait à savoir si l'hypersensibilité avait disparu et si une nouvelle application thérapeutique était possible. Par cette méthode, enfin, on a essayé de dégager quel est le médicament responsable, chez des malades traités par plusieurs produits, de l'accident. Ces essais ont été nombreux qu'il est impossible de les rapporter tous. Les résultats en sont très variables, même en des cas entièrement comparables, et nous ne saisissons pas la raison d'une telle absence de régularité. De plus, les auteurs n'indiquent pas toujours à quelle date ils ont effectué leurs recher-

ches. Certains auteurs rejettent pour ces épreuves, l'épreuve transcutanée, d'autres, au contraire, la recommandent (Lehner et Rajka). Pour augmenter la précision de la méthode, on a conseillé de faire les épreuves cutanées et intradermiques avec des dilutions croissantes de médicament (par exemple 0,1 cm³ de novar en solution à 1/100.000, 1/10.000 et 1/1.000), simultanément ou successivement. Même ces fortes dilutions peuvent avoir des effets nocifs, puisque l'application d'un test épicutané a pu déclencher une récurrence grave chez un convalescent d'une éruption arsénobenzolique (Frei et Mayer).

Dans l'ensemble les conclusions qui se dégagent de ces études sont les suivantes :

Quelle que soit la nature de l'exploration cutanée, ses résultats ne permettent aucune conclusion nette quant à la tolérance de la drogue introduite par voie veineuse. Il y a des cas où la réaction cutanée était positive avant toute injection d'arsénobenzol et où une cure ultérieure a été parfaitement supportée et le contraire est vrai également (Chargin, Sulzberger et Crowley, Schreiner).

Au décours d'une dermite arsénobenzolique, quelquefois même pendant son évolution, les réactions cutanées restent, en règle, négatives pendant longtemps. En général, cette négativation dure 9 à

11 semaines (Kagelmann, Puente et Cordiviola), mais cette durée est également très variable. Les réactions cutanées n'ont donc aucune signification au moment précisément où une nouvelle cure arsenicale s'impose. Il n'y aurait pas de phase négative pour l'épreuve transépicutanée. L'application d'un test cutané chez certains malades atteints d'exanthèmes salvarsaniques peut déclencher, même après des années, une rechute de la dermatite (Milian et Garnier, Nardelli).

On a également essayé de désensibiliser des malades par l'application épicutanée de solution de salvarsan de moins en moins diluées (jusqu'à 1/3). Au bout d'un an, une cure salvarsanique est devenue possible dans un cas de Riehl. Mais il s'agissait d'un érythème précoce de l'arsénothérapie qui ne contre-indique pas la continuation du traitement.

Chez des malades atteints d'exanthèmes arsénobenzoliques, on a essayé de transmettre passivement la sensibilité au moyen de la méthode de Prausnitz-Kutsner ou de celle de Urbach-Königstein. Les épreuves étaient presque toujours négatives (Covisa et Gay Prieto, Rosenthal, Sézary et Mauric). Dans des cas très rares les épreuves étaient positives, Bernstein, Gaté, Thiers, Charpy et Cuilleret, Musger, Riehl).

CONCLUSIONS

1. Les accidents cutanés sont fréquents au cours des traitements arsénobenzoliques. Leur étude est importante en raison des enseignements qu'ils apportent pour la compréhension des accidents de la chimiothérapie en général et des problèmes pratiques qu'ils soulèvent.

2. Parmi les accidents immédiats on trouve tous les intermédiaires entre les manifestations cutanées de la crise nitritoïde (rougeur, gonflement), et l'urticaire arsénobenzolique. Ces formes intermédiaires sont : les crises nitritoïdes brachiales (Milian), les crises œdémato-érythémateuses (Sézary et Mauric). Tous ces accidents évoluent rapidement et sont améliorés par une injection d'adrénaline. Ils indiquent la continuation du traitement, mais d'une manière très prudente. La lenteur des injections est d'une importance primordiale. Le rôle du système névro-végétatif dans ces accidents est indéniable.

3. Parmi les accidents secondaires du 9^e jour, on trouve toute une série de manifestations assez différentes les unes des autres. Il peut s'agir de rashes morbilliformes ou scarlatiniformes de signification encore très discutée. Il peut s'agir d'accidents biotropiques indirects (herpès, zona), ou directs (réaction d'Herxheimer). Tous ces accidents indiquent la continuation du traitement. Ils sont inévitables dans l'état actuel de nos connaissances.

4. Les accidents tardifs sont représentés par l'érythrodermie érythémato-vésiculeuse, accident grave, mais rare, apparaissant à la fin de toute une série de novars. C'est un accident de sensibilisation définitive de l'organisme, inévitable à l'état actuel et qui interdit formellement toute reprise de traitement arsenical, sous quelque forme que ce soit et durant toute la vie du malade.

5. Nous avons consacré un chapitre important à l'étude des résultats fournis par les recherches expérimentales et des explorations cutanées à l'arsenic, chez l'homme et chez les animaux. Certains individus particulièrement sensibles montrent une réaction positive retardée, dite de reviviscence. Mais ces études expérimentales sont bien loin d'avoir apporté une solution définitive au problème des accidents du novar.

Vu, le Doyen :

TIFFENEAU.

Vu, le Président :

TANON.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- Bernstein F.* — Arch. f. Dermat. 165, 1932, 397.
Biberstein H. — Zblt. f. Haut. 18, 477.
Biberstein H. et Oschinsky Fr. — Arch. f. Derm.
142, 1923, 353.
Bloch B. — Kl. Woch. 7, 1928, 1063.
Bloch. — Arch. f. Derm. 145, 1924, 34.
Bruhns. — Zblt. f. Haut. 42, 36.
Castoldi F. — Giorn. ital. Dermat. 71, 1930, 1090.
Zblt. f. Haut. 35, 853.
Covisa J. S. et I. Gay Prieto. — Med. Ibera, 1929 I,
337-341. Actas dermo-sifilogr. 21, 303-312.
Dærr — Arch. f. Dermat. 151, 1926, 7.
Ebert, M. H. — Ibid. 158, 1929, 365.
Ensbrunner G. et Wendlberger J. — W. Kl. Woch.
1933 I, 333, 840-843, 876-880.
Ensbrunner. — Arch. f. Dermat. 168, 370, 1933,
168, 356, 1933.
Fasal P. — Dermat. Z. 68, 1933. 1.
Frei W. — Ibid. 20, 743, Klin. Woch. 7, 1928, 539,

- Fischer M.* — Zblt. f. Haut. 18, 752.
1026, Zblt. f. Haut. 2Z, 472.
- Frei W.* et *Mayer R. L.* — Arch. f. Dermat. 153,
1927, 606-614.
- Fusz H.* et *Riehl.* — *Ibid.* 154, 1928, 89.
- Garnier G.* — Soc. Fr. de Derm.-Syph. 37, 1930,
92-98. — Rev. Fr. de Dermatologie, 7, 1931,
331. — Ann. des Mal. Vén., 27, 1932, 325.
- Gaté J.*, *Thiers H.*, *Charpy J.* et *Cuilleret P.* — Soc.
Fr. de Derm. et Syph. 38, 1931, 400.
- Gaté J.*, *Thiers H.* et *Cuilleret P.* — C. R. Soc. Biol.
106, 1931.
- Gay Prieto J. L.*, *Egea Bueno* et *Gallego Burin M.* —
Actas dermo-sifilogr. 25, 1933, 748.
- Gjessing H. Chr.* — Norsk Mag. Laeg. 89, 1928, 784-
797. — Forh. nord-demrat. For. 1929, 217-
235.
- Glassöberg O.* — W. Kl. Woch. 1930 I, 332.
- Gougerot*, *Burnier* et *R. Cohen.* — Soc. Fr. Derm.-
Syph. 39, 1932, 698.
- Haxthausen H.* — Arch. f. Derm. 170, 1934, 378.
- Heuck W.* — Med. Klin. 1934 I, 394.
- Jadassohn.* — Kli. Wo. 1923, 1684, 1734.
- Kagelmann.* — Zblt. f. Haut. 16, 379, 19, 203, 22,
622. — Arch. f. Dermat. 153, 1927, 173.
- Kaplun B.* et *Faingold.* — Ann. Mal. Vén. 24,
1929, 17.

- Kaplun B. et Morejuis J.* — Trudy 3, vses. S-erda
Borba vener. Bol. 1932, 155-158, 171-175.
- Krebs E.* — Munch. med. W. 1931 II, 2113.
- Lehmann, C. F.* — South. med. J. 24, 1931, 554. —
Arch. f. Dermat. 167, 1933, 635.
- Lehner J. et Rajka O.* — Gyogyaszat 66, 1926, 874.
- Mayer.* — Arch. f. Derm. 156, 1928, 657, 163, 1931,
223.
- Michel P. J.* — Soc. Fr. Derm.-Syph. 40, 1933, 1635.
- Michelson H. E.* — Arch. of Derm. 22, 1930, 943.
- Milbradt W.* — Naunyn-Schmiedbergers Arch. 169,
1931, 489-526. — Munch. Med. Woch. 1931 II,
1860, 1933 II, 1939.
- Milian G. et Garnier.* — Soc. Fr. Derm.-Syph. 38,
1931, 829-835.
- Minanni S.* — Hifu-to-Hitsungo, 1, 1933.
- Moriyama G.* — Jap. J. of Dermat. 29, 1929, 1045.
- Mu J.* — Arch. f. Derm. 165, 1932, 27.; Proc. Soc.
exp. Biol. a. Med. 29, 1932, 783.
- Muller E. F.* — Munch. med. W. 1926, 1825.
- Musger.* — Zblt. f. Haut. 45, 303.
- Nardelli L.* — Giorn. ital. Dermat. 67, 1926, 794;
69, 1928, 270.
- Nathan E. et Munk A.* — Kl. Woch. 7, 1928, 1125,
8, 1929, 1354.
- Nathan E.* — Ibid., 8, 1929, 2278-2283.
- Nathan, Munk et Grundmann.* — Ibid., 8, 1929,
1714.

- Nathan et Grundmann.* — *Dermat. Z.* 59, 1930, 367.
Nicolas, Lebeuf et Weigert. — *Soc. Fr. de Derm.-Syph.* 38, 1929, 388.
Nicolau S. — *Soc. roum. Derm.* 1, 1930, 130.
Oppenheim. — *Zblt. f. Haut.* 21, 1927, 50.
Popoff et Popchristoff. — *Dermat. Woch.* 1933 I, 189.
Publig E. — *W. med. W.* 74, 1924, 2558.
Pueente J. et Cordiviola. — *Sem. med.* 1931 II, 57.
— *Rev. arg. Derm.-Sifilol.* 14, 1931, 172.
Riehl jun. — *Zblt. f. Haut.* 23, 521, 524, 30, 440.
Riehl. — *Arch. f. Derm.* 157, 1929, 57.
Rosenthal. — *Arch. f. Derm.* 149, 1925, 520.
Schönstein A. — *Zblt. f. Haut.* 20, 266.
Schoch A. G. — *J. Amer. med. Assoc.* 98, 1367, 1932.
Schreiner K. — *Dermat.* 67, 1933, 230. — *Arch. f. Derm.* 167, 1933, 94.
Schumacher J. et Liese W. — *Med. Klin.* 1926, 957.
Schumacher C. — *Zblt. f. Haut.* 34, 1930, 19.
Sézary A. et Mauric G. — *Soc. Fr. de Derm. Syph.* 39, 1932, 256.
Spiethoff B. — *Munch. Med. Woch.* 1929 I, 577, 1931 I, 1009.
Spiethroff B. — *Fortschr. Ther.* 1, 1925, 66.
Steiner. — *Zblt. f. Haut.* 36, 1931, 163. — *Arch. f. Derm.* 169, 1934, 411.

Stümpke G. — *Med. Klin.* 22, 1926, 124.

Sulzberger M. B. — *Kl. Woch.* 1929 I, 253. — *Arch.*
of *Dermat.* 20, 1929, 669, 22, 1930, 839.

Templeton et Skilling. — *Ann. J. Syph.* 14, 1930,
487.

Tôyama J. — *Jap. f. of. Dermat.* 29, 1929, 40.

Vulétic. — *Arch. f. Dermat.* 169, 1934, 436.

Zieler K. — *Munch. med. Woch.* 1912, 401, 1641.

Zurhelle E. F. — *Nederl. Tijdschr. Genessk.* 1932,
2452.

